

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1955

THESE

No

899

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

MERLIN René

né le 23 Décembre 1926 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1955

ÉTUDE, EN PRATIQUE MÉDICALE COURANTE
D'UN NOUVEL AGENT CICATRISANT

Président de Thèse : M. le Doyen Léon BINET

Grand Officier de la Légion d'Honneur
Membre de l'Institut

U N I V E R S I T E D E P A R I S
F A C U L T E D E M E D E C I N E

Année 1955

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

M E R L I N René

né le 23 Décembre 1926 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le

1955

ETUDE, EN PRATIQUE MEDICALE COURANTE,

D'UN NOUVEL AGENT CICATRISANT

Président de Thèse : M. le Doyen Léon BINET

Membre de l'Institut



DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, DELBET, GOUGEROT(H.), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E.), OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. - PROFESSEURS

MM.

Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	GASTINEL (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux Sports.....	CHAILLEY-BERT(P.)
Biologie médicale	VERNE (J.)
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)
Carcinologie	OBERLING (G.)
Chimie médicale	N...
	(Hôtel-Dieu BROcq (P.)
Cliniques chirurgicales	(Broussaisde GAUDART-D'ALLAINES (F.)
	(Salpêtrière MONDOR (H.)
	(Cochin QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique).....	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie).....	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire ..	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux .	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale).....	DELAY (J.)

.../

Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
(Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
Cliniques médicales	{ Bichat LAROCHE (G.)
	{ Cochin MOREAU (R.)
	{ Broussais DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatalogie thérapeutique	JUSTIN-BESANCON (L.)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des	
maladies de la nutrition) ..	BOULIN (R.)
(Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales ...	{ Baudelocque LEVY-SOLAL (E.)
	{ Port-Royal LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes }	
alimentaires (chaire à titre personnel) }	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique	LAMY (M.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX (G.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale)	
(Chaire à titre personnelle) }	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (J.)
Pédiatrie Sociale	MARIE (J.)
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES

MM.

Anatomie	(DEBEYRE (J.) DELMAS (A.) Pr. s. ch.
Anatomie pathologique	(N... GAUTHIER-VILLARS Melle P. Pr. s. ch. BUSSEY (F.) GOUYGOU (C.)
Bactériologie	(FASQUELLE (R.) NEVOT (A.)
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)
Chimie médicale	(ETTORI (J.) Pr. s. ch. JAYLE (M.F.) Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)
Histologie	(BULLIARD (H.) Pr. s. ch. GOUJARD (R.) N ...
Hydrologie	DEBRAY (C.)
Hygiène	(BOYER (J.) DEPARIS (M.)
Médecine légale et du travail	(DEROBERT (L.) GAULTIER (M.) HADENGUE (A.)
Neurochirurgie	DAVID (M.)
Neurologie	SEZE (S. de)

.../



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547110_0015

	(GRASSET (J.) (LEPAGE (F.) (LAYET (M.) (MERGER (R.) (NICOLIN (P.) (RAVINA (J.) (VARANGOT (J.)
Obstétrique	
	(OFFRET (G.) (DESVIGNES (P.)
Ophthalmologie	
Orthopédie	JUDET (R.)
	(HALPHEN (E.) Pr. s. ch. (AUBRY (M.) (MADURO (R.)
Oto-rhino-laryngologie	
	(BRUMPT (L.) (CHABAUD (I.)
Parasitologie	
	(ABOULKER (P.) (BAUMANN (J.) (GOSSET (J.)
Pathologie chirurgicale	
	(HUGUIER (J.) (LAURENCE (G.) (LEGER (L.) (LORTAT-JACOB (J.) (OLIVIER (Cl.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (M.) (ROUX (M.) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie chirurgicale	
	(HUGUIER (J.) (LAURENCE (G.) (LEGER (L.) (LORTAT-JACOB (J.) (OLIVIER (Cl.) (PADOVANI (P.) (POILLEUX (M.) (ROUX (M.) (RUDLER (J.C.) (VERNE (J.M.)
Pathologie expérimentale	N...
	(BERNARD (J.) (BOUDIN (G.) (CASTAIGNE (P.) (CONTE (M.) (DECOURT (J.) (DOMART (A.) (DREYFUS (Gilbert) (FAUVERT (R.) (HAMBURGER (J.) (KOURILSKY (R.) (LAMOTTE (M.) (LAROCHE (C.) (MILLIEZ (P.)
Pathologie médicale	

Pathologie médicale	{ PEQUIGNOT (H.) { PERRAULT (M.) { RAMBERT (P.) { THIEFFRY (St.) { TURIAF (J.)
Pédiatrie	{ JOSEPH(R.) { LAPLANE (R.) { N ...
Pharmacologie	{ LEVY (Melle J.) Pr. s. ch. { CHEYMOL (J.H.) Pr. s. ch.
Physiologie	{ BARGETON (D.) Pr. s. ch. { PARROT (J.L.)
Physique médicale	{ DJOURNO (A.) Pr. s. ch. { GOUGEROT (L.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Psychiatrie	BARUK (H.)
Psychiatrie infantile	MICHAUX (L.)
Stomatologie	{ CERNEA (P.) { CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	PERRAULT chargé d'enseignement
Urologie	KUSS (R.)

III. - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES

RAPPELES A L'EXERCICE

(pour le service des examens)

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clinique chirurgicale)
LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL (R.) (Obstétrique).

.../

IV. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

à titre permanent

III.

Clinique chirurgicale	(AMELINE (A.) (PATEL (J.) (SICARD (A.)
Clinique médicale	(BROUET (G.) (CACHERA (R.) (HAGUENAU (M.) Pr. s. ch. (MARCHAL (G.) (SOULIE (E.)
Clinique obstétricale	ECOLLE (G.)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

-:-:-:-:-

IV.

Secrétaire Général de la Faculté	MOREL (J.)
Secrétaire	Melle CHAINTREUIL (G.)

-:-:-:-:-

Conservateur, chargé de la Direction	Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Melle GOICHON
Bibliothécaires	(Melles DUMITRE (P.) (LE NOIR (G.) (METIN (F.) (QUIEVREUX (E.)

-:-:-:-:-

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

-:-:-:-:-

A MONSIEUR LE DOYEN Léon BINET

Membre de l'Institut

Grand Officier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du grand
honneur qu'il nous fait en
présidant cette thèse et lui
adressons le témoignage de
notre profond respect et de
notre reconnaissance.

AU DOCTEUR P. DESTOUCHES .

Il nous a donné l'idée de ce travail
et n'a cessé de nous prodiguer ses
conseils au long de sa réalisation.
Nous l'assurons de notre vive
reconnaissance et le remercions encore
de tout ce qu'il a fait pour nous.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. GLEY

Chef des Travaux Pratiques
de physiologie à la Faculté

Ses importants travaux sont
à l'origine même de cette thèse;
la grande bienveillance qu'il a
manifestée à notre égard n'a
cessé de nous encourager dans
la réalisation de cet ouvrage.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur H. MONDOR

Monsieur le Professeur C. LIAN

Monsieur le Docteur J. RACHET in memoriam .

Monsieur le Docteur J. HEPP

Monsieur le Docteur A. PARAF

Monsieur le Docteur J. JANET

Monsieur le Professeur R. COUVELAIRE

Monsieur le Professeur M. FEVRE

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

Nous leur adressons l'assurance
de notre respect et de notre
profonde reconnaissance pour
l'enseignement qu'ils nous ont
prodigué au long de nos études.

A NOS PARENTS ET AMIS

INTRODUCTION

Au lendemain de la découverte de l'insuline, différents auteurs avaient noté, parallèlement à une action hypoglycémiante constante, les effets hypotensif, puis trophique inconstants, des préparations insuliniques qu'ils utilisaient.

Devant de tels résultats contradictoires, l'étude de ce problème était entreprise sur le plan expérimental, et rapidement on arrivait à la conclusion que le pouvoir hypotenseur et trophique des extraits pancréatiques n'était pas le fait de l'insuline elle-même, mais bien d'une fraction endocrine pancréatique accompagnant l'insuline dans des préparations commerciales insuffisamment purifiées.

Cette fraction, isolée dès 1929, était bientôt étudiée sur le plan thérapeutique où l'on confirmait son influence trophique, en particulier dans le cas des ulcères varicieux.

Il faudra ensuite attendre 1947 pour que la question soit reprise. L'action cicatrisante du pancréas, qui jusqu'alors n'avait été que constatée, se trouve définitivement établie par une série de travaux physiologiques complétés par l'étude de l'action de la substance trophique du pancréas sur la croissance des tissus en culture.

Reprenant l'étude de ce pouvoir du pancréas, notre but n'est pas aujourd'hui d'apporter de nouvelles preuves expérimentales à un fait déjà dûment établi et vérifié, mais de contribuer à la suite de JUIN (Thèse de doctorat 1954 - Paris) à la vulgarisation de cette propriété, en présentant une série d'observations de malades traités par un extrait pancréatique désinsuliné obtenu cristallisé : la troformone ou T.G.H.

Dans une première partie nous étudierons les différentes phases ayant conduit de l'idée d'une substance endocrine pancréatique différente de l'insuline, à son isolement par P. GLEY, puis à son utilisation thérapeutique. Nous avons beaucoup emprunté aux travaux de P. GLEY et de ses collaborateurs N. KISTHINIOS, GIROUX, R. BENARD, R. COSENS qui ont particulièrement étudié cette question sous l'impulsion du Pr. VAQUEZ : que ces auteurs trouvent ici l'expression de notre respectueux hommage.

.../

La seconde partie sera consacrée à la clinique.

Le Docteur DUBOIS-POULSEN qui étudiait l'action du T.G.H. en pratique ophtalmologique a accepté de nous communiquer ses importants travaux et permis d'en faire état dans notre thèse : nous l'assurons ici de notre reconnaissance et le remercions vivement.

Nous remercions également très sincèrement Messieurs GAUDIN et MARSON qui, utilisant le T.G.H. en pratique ophtalmologique et dans le traitement de plaies chez le diabétique, nous ont communiqué leurs travaux.

Nous devons à l'obligeance des Laboratoires ROUSSEL un large approvisionnement en T.G.H. et Soframycine qui nous a permis d'entreprendre et de mener à bien ce travail : que les Laboratoires ROUSSEL, en la personne du Docteur P. DESTOUCHES, reçoivent ici l'assurance de notre gratitude.

HISTORIQUE

DECOUVERTE, DANS LES EXTRAITS PANCREATIQUES, D'UNE SUBSTANCE

HYPOTENSIVE DISTINCTE DE L'INSULINE

1 - Action des préparations insuliniques sur la pression artérielle

Depuis un certain temps, des auteurs avaient noté l'action favorable de l'insuline sur la pression artérielle :

- Signalé par LIVON en 1898, ce fait est confirmé par VINCENT et SHEEN en 1903, puis FARINI et RONCATO (1910).
- KLEMPERER et STRISOWER en 1923, injectant de l'insuline à des sujets hypertendus, diabétiques ou non, constatent une diminution de la tension artérielle dans 20 à 40 % des cas. Il s'agit d'une diminution lente, et continue pendant deux heures. Par contre, l'action de l'insuline sur la tension de sujets normaux se révèle être insignifiante.
- WEINBERGER et HOLZMAN en 1924 font la même constatation mais, pour ces auteurs, la chute de la tension artérielle n'aurait aucun rapport avec la réduction de la glycémie.
- Par contre, UGO SAMMARTINO et LIOTTA (1924) recherchant le même phénomène, notent, sous l'action de l'insuline, une diminution progressive de la T.A., ainsi que des accidents hypoglycémiques. Des injections de glucose pratiquées alors, faisant disparaître les accidents hypoglycémiques, sont incapables de relever la T.A. abaissée. Lorsque l'injection de glucose est pratiquée avant celle d'insuline, elle prévient les accidents hypoglycémiques, mais non la chute de la T.A.
- Pour MANISCALO (1924), l'insuline n'aurait d'action sur la T.A. qu'à doses considérables.
- N. KISTHINIOS, en 1925, dans sa thèse de doctorat, expérimentant sur le chien, démontre le pouvoir hypotenseur de l'insuline, ainsi que son action antagoniste vis à vis de l'adrénaline.
- GARRELON et SANTENOISE enfin, injectant l'insuline par voie intra-veineuse, constatent une chute inconstante de la T.A.

.../

Devant des constatations aussi contradictoires, le Professeur VAQUEZ engage ses collaborateurs GLEY et KISTHINIOS à reprendre du point de vue expérimental et clinique, l'étude de cette question.

Se référant à ce que l'insuline pure, cristallisée, obtenue par ABEL, puis BOIVIN et GUILLEMET, pèse $1/40^{\circ}$ de mg. par unité physiologique, alors qu'une insuline commerciale française utilisée pour l'expérimentation pèse 15 mg. pour une unité (600 fois plus), ces auteurs concluent que les préparations insuliniques sont composées en majeure partie de substances étrangères dont le rôle éventuel ne doit pas être négligeable ; qu'en conséquence, dans les observations antérieures, on ne pouvait conclure à des effets de l'insuline seule, mais à des effets d'un extrait pancréatique total, mélange d'insuline et de matières extractives.

Si bien, qu'en guise d'introduction à leur communication à l'Académie de Médecine du 27 Novembre 1928, ils écrivaient :

"Il semble donc que l'insuline diminue la pression artérielle, mais le fait n'est pas absolument constant. Pour expliquer ces divergences, on peut penser que les auteurs ne se sont pas servi des mêmes insulines, les unes étant bien préparées, exemptes d'impuretés, les autres insuffisamment purifiées. Dans cette idée, nous nous sommes posés la question de savoir si la diminution de la pression artérielle était due à l'insuline elle-même ou aux substances qui sont entraînées avec elle."

Partant de cette idée directrice, P. GLEY et N. KISTHINIOS, étudient l'action sur le chien de trois insulines commerciales de provenance différente.

Dans une première série d'expériences, ces auteurs montrent que, pour un pouvoir hypoglycémiant identique, ces insulines ont une action très différente sur la pression artérielle ; ils en déduisent que ce n'est pas la substance hypoglycémiante elle-même qui agit sur la pression, mais une substance différente, provenant également du pancréas.

Dans une seconde série d'expériences, ils cherchent à neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline en adjoignant à celle-ci une insuline commerciale dont le pouvoir hypoglycémiant est connu. Utilisant toujours trois insulines différentes, ils notent encore qu'à quantité de substance hypoglycémiante égale, certaines préparations d'insuline abaissent la P.A. et neutralisent l'action hypertensive de l'adrénaline, tandis que d'autres ne le font pas,

.../

ce qui confirme les premières déductions.

Cherchant à déterminer la nature de cette substance accompagnant l'insuline dans certains extraits pancréatiques, ils fournissent la preuve expérimentale qu'il ne s'agit ni de peptones, dont le pouvoir hypotenseur est bien connu et dont il est difficile de débarrasser la substance hypoglycémiant, ni de l'antiseptique utilisé dans les préparations commerciales pour la conservation de l'insuline.

Si bien qu'ils concluent leur travail en ces termes :

- " 1 - Certains extraits de pancréas employés sous le nom d'insuline, possèdent la propriété d'abaisser la pression artérielle chez le chien, et de neutraliser l'action hypertensive de l'adrénaline.
- " 2 - Cette propriété n'est pas due à la substance hypoglycémiant, ni aux peptones, ou aux antispasmodiques ajoutés pour la conservation ; elle doit être attribuée à une matière extractive provenant également du pancréas et dont certaines préparations n'ont pas été débarrassées".

Cette conclusion rejoint d'ailleurs celle de N. KISTHINIOS qui, lors de la même séance de l'Académie de Médecine, présente 14 observations de sujets hypertendus traités par des préparations insuliniques.

2 - Isolement de la substance hypotensive du pancréas.

Reprenant leurs travaux, P. GLEY et N. KISTHINIOS présentent à la Société de Biologie, lors de la séance du 15 Décembre 1928, une note indiquant la façon de procéder pour isoler un extrait pancréatique qui, privé de pouvoir hypoglycémiant, conserve ses propriétés hypotensives :

On ajoute à 10 cc. d'une macération hydro-alcoolique de pancréas, débarrassés ensuite de leur alcool par distillation, 10 cc. d'une solution saturée de sulfate d'ammoniaque. Il se forme rapidement un précipité que l'on sépare par filtration. La liqueur filtrante est additionnée d'alcool à 95° pour précipiter le sulfate d'ammoniaque en excès. On filtre, puis on fait évaporer l'alcool au bain-marie.

.../

Le liquide obtenu, après expérimentation sur le lapin, se montre totalement privé de propriétés hypoglycémiantes, mais il a conservé sa substance hypotensive. Ce qui démontre bien que la substance hypotensive contenue dans les extraits pancréatiques est distincte de la substance hypoglycémiante ou insuline proprement dite.

3 - Nature de la substance hypotensive du pancréas:

On connaissait, depuis un certain temps déjà, la propriété qu'ont certains extraits d'organes en général, et de pancréas en particulier, d'abaisser la pression artérielle lorsqu'on les injecte à des animaux d'expérience. Cette propriété était due, pour les uns, à la présence de choline ; pour d'autres, à celle d'histamine ou de peptones. Nous allons à présent mentionner brièvement les travaux ayant infirmé ces hypothèses :

- Sachant que la choline n'a plus d'effet hypotenseur chez l'animal atropinisé, VINCENT et SCHEEN démontrent que les extraits d'organes conservent leurs propriétés hypotensives chez l'animal atropinisé.
- Au sujet de l'histamine, DALE et LAIDLAW montrent que cette substance agit de façon spéciale sur le lapin anesthésié à l'uréthane, en provoquant une hypertension (on sait que chez les autres animaux d'expérience, l'histamine entraîne une baisse profonde de la T.A.). Or, l'extrait pancréatique conserve chez le lapin anesthésié, son effet hypotenseur habituel.
- Enfin pour les peptones, FANO avait montré, dès 1881, que l'injection intra-veineuse de peptones au lapin demeurait sans effet, contrairement à ce qui se passe chez les autres animaux d'expérience. NOLF, en 1905, reprend cette question et montre en particulier que l'injection au lapin de 0g.80 de peptones par kilog de poids, n'a aucune action sur la pression carotidienne. Or, les extraits pancréatiques entraînent chez le lapin normal une chute de la T.A.
- P. GLEY et N. KISTHINIOS ont repris toutes ces expériences, prouvant ainsi que leur extrait pancréatique hypotenseur ne pouvait être assimilé ni à la choline, ni à l'histamine, ni aux peptones. Qui plus est, ils ont également montré qu'il ne pouvait s'agir d'une association de ces corps entre eux ; injectant à un lapin préalablement anesthésié par l'uréthane et atropinisé, un mélange de choline d'histamine et de peptones, ils ont pu observer dans certaines conditions une hypertension, mais jamais de chute de la P.A.

.../

De nos jours, la nature chimique de cette substance n'est pas encore connue ; on peut simplement dire qu'elle est différente de la choline, de l'histamine et des peptones ; on l'a déjà étalonnée.

" L'unité de substance hypotensive est la quantité qui, injectée
" brusquement dans la veine jugulaire d'un lapin de 2 kgs, pro-
" voque un abaissement de pression juste enregistrable."

.../

POUVOIR TROPHIQUE DE L'EXTRAIT PANCREATIQUE (DONNEES CLINIQUES)

1 - Action de l'insuline sur la cicatrisation :

Le pouvoir trophique du pancréas était connu depuis longtemps et l'on avait déjà noté l'action favorable des extraits pancréatiques dans la cicatrisation des plaies atones. Cette action trophique fut vite attribuée à l'insuline : c'est ainsi que PAUTRIER obtint de remarquables résultats dans le traitement d'ulcères variqueux rebelles à toute autre thérapeutique, par l'application locale certaine de préparations insuliniques. C'est ainsi encore que la mortalité générale au cours des interventions chirurgicales chez des diabétiques est tombée de 50 % à 12 % depuis l'insulinothérapie. Cependant, de l'avis même des chirurgiens, si l'insulinothérapie améliore grandement la vitesse de cicatrisation des plaies, ce n'est pas grâce à une action spécifique de l'insuline sur la régénération des tissus, mais bien plutôt en supprimant l'hyperglycémie et l'acidose qui diminuent la résistance des tissus et favorisent la suppuration. Par ailleurs, HETENY et BUDINGEN notent l'amélioration des crises angineuses chez les diabétiques traités par l'insuline ; AMBARD, SCHMIDT et HUMBERT essayent l'insuline dans le traitement de l'angine de poitrine chez des sujets non diabétiques et obtiennent de bons résultats. Le Professeur VAQUEZ et YACQEL utilisent avec succès l'insuline dans le traitement des artérites sténosantes des membres.

Tous ces auteurs pensent que l'effet favorable du produit serait dû à une action trophique s'exerçant sur les parois des vaisseaux dans le cas des artérites et de l'angine de poitrine. Cependant, il faut noter, qu'à côté de nombreux succès francs, ces auteurs insistent sur les insuccès obtenus par l'emploi de certaines préparations insuliniques.

L'action directe de l'insuline sur la cicatrisation a d'ailleurs déjà fait l'objet de travaux expérimentaux ; le 20 Janvier 1930, BARRAL et CLIDE présentent une note à la Société de Biologie de Lyon sur ce sujet. L'insuline favorisant dans certains cas la cicatrisation des plaies atones et des ulcères de jambe, les auteurs cherchent si cette substance active la guérison de plaies banales produites expérimentalement sur des animaux normaux. Ils pratiquent sur des rats blancs des plaies cutanées d'environ 4 cm² dont ils étudient ensuite la vitesse de cicatrisation sous l'effet de l'insuline, par rapport à la vitesse de cicatrisation de plaies identiques d'animaux témoins

.../

non insulinés. Ils ne constatent, dans aucune de leurs expériences de différence sensible dans l'évolution des plaies. Les animaux insulinés effectuent leur cicatrisation à la même vitesse que les animaux témoins, toutes les plaies étant fermées 14 à 16 jours après leur création. Les auteurs concluent en ces termes :

" Ceci montre nettement que l'insuline n'a pas la propriété d'accélérer la cicatrisation d'une plaie dont l'évolution est normale. Il semble bien qu'elle ne puisse intervenir activement que dans certains cas où cette cicatrisation est troublée".

2 - Action trophique de l'extrait pancréatique désinsuliné :

Devant des résultats contradictoires et à la suite de l'isolement par P. GLEY et N. KISTHINIOS de la substance hypotensive du pancréas, le Professeur VAQUEZ pense que le pouvoir trophique des extraits pancréatiques pourrait bien être dû à la fraction hypotensive accompagnant l'insuline dans des extraits insuffisamment purifiés.

a - Action dans l'angine de poitrine et les artérites

Avec ses élèves GIROUX et N. KISTHINIOS, le Professeur VAQUEZ reprend l'étude du traitement de l'angine de poitrine en utilisant l'extrait pancréatique désinsuliné. A la faveur de 20 observations présentées dans la Presse Médicale du 2 Octobre 1929, ces auteurs montrent l'action favorable du produit sur les crises angineuses de sujets ayant sans succès subi des traitements spécifiques. Quant au mécanisme d'action, ils pensent que, si cet extrait a expérimentalement une influence indiscutable sur la P.A., l'action favorable sur les douleurs angineuses tient à une autre cause. En effet, nombre de malades traités ne présentaient aucune augmentation de leur T.A. et certains malades continuaient à souffrir alors que leur tension était abaissée ; cette action pourrait être attribuée à un effet trophique direct sur les parois vasculaires comme les résultats obtenus dans le traitement des artérites sténosantes des membres le laissent déjà supposer. MATHET, dans sa thèse inaugurale, étudiant la même action, arrive à formuler les mêmes conclusions : "action trophique générale retentissant sur les tissus périphériques."

D'autres auteurs obtiennent également des résultats concluants dans le même domaine. DIMITRACOFF présente 10 observations d'angor traités par l'extrait pancréatique désinsuliné ; THEODORESCO et VISNEANU en présentent 26 ; PORTOCALIS et FLORAS : 3 ; LUIS CALLRON Y CALLEJA : 2

b - Action dans les ulcères variqueux

Dans le même ordre d'idée, GIROUX et KISTHINIOS pensent que les résultats de PAUTHIER dans le traitement des ulcères variqueux ne pouvaient s'expliquer que par la présence de l'extrait isolé par P. GLEY, dans les préparations insuliniques qu'il utilisait localement. Pour confirmer cette hypothèse, ils traitent des ulcères variqueux, non par applications locales, mais par des injections intra-musculaires à hautes doses d'extrait pancréatique désinsuliné, se contentant localement, d'applications de sérum physiologique. Les résultats sont identiques à ceux obtenus par PAUTRIER, ce qui prouve bien que :

" cette préparation a véritablement une action trophique, non
" pas simplement locale, mais générale, retentissant sur les
" tissus périphériques."

action encore soulignée par QUISERNE dans le traitement des ulcères variqueux. Il ne s'agit plus ici d'une amélioration de l'utilisation du glucose ou d'un relèvement du pH tissulaire, c'est-à-dire des effets propres à l'insuline, mais bien d'un effet trophique spécifique n'appartenant pas à l'hormone hypoglycémiante.

c - Action dans les ulcères gastro-duodénaux

Certains auteurs avaient essayé de traiter des ulcérations gastriques par l'insuline : les résultats obtenus furent inconstants, dépendant surtout de l'insuline employée. Ils concluaient cependant à une action favorable de l'insuline dans le traitement des ulcères gastriques et émettaient l'hypothèse que cette hormone agissait, soit par alcalinisation des tissus, soit en diminuant la glycémie toujours élevée chez les ulcéreux (on pense, en effet, que c'est parce qu'elle fait tomber le taux de la glycémie que l'insuline favorise la cicatrisation des plaies chez les diabétiques).

Après les travaux de GLEY et KISTHINIOS, DIMITRACOFF pense que c'est la substance contenue dans les insulines non purifiées et non l'insuline qui agit par effet trophique direct sur les vaisseaux vascularisant la lésion. Il applique à 3 ulcéreux le traitement par extrait pancréatique désinsuliné seul et, dans "La Vie Médicale" 1930 p. 143, ce sont 3 succès thérapeutiques qu'il publie.

.../

DONNEES PHYSIOLOGIQUES ET HISTOLOGIQUES APPORTEES A L'ETUDE DE
L'ACTION TROPHIQUES DU PANCREAS

Nous venons de voir comment le pouvoir trophique des extraits pancréatiques désinsulinés avait été noté, puis vérifié en clinique au cours des années 1929 à 1931. Cependant, cette question demeurera en suspens et ne fera l'objet d'aucune publication nouvelle jusqu'en 1947 : en effet, nulle démonstration physiologique n'avait pu être donnée d'une telle action du pancréas. VACUEZ avait bien soulevé le problème d'une fonction interne de cette glande correspondant à cette action trophique. Or, nous savons que pour caractériser une glande à sécrétion interne, il faut démontrer dans le sang veineux de cette glande, l'existence d'une propriété physiologique particulière ou, à défaut, montrer que l'ablation de la glande considérée entraîne un trouble spécifique que répare la restitution à l'organisme de l'hormone supprimée par l'opération, soit par greffe, soit par injection d'extrait. Les difficultés pratiques de la pancréatectomie sur un nombre suffisant d'animaux d'expérience devaient stopper, de façon semblait-il définitive, les travaux du Professeur VACUEZ et de ses élèves, dans ce domaine. Or, la découverte de l'effet destructeur de l'alloxane sur les cellules endocrines du pancréas, allait permettre de réaliser l'insuffisance du pancréas endocrine sur un grand nombre d'animaux et d'étudier ainsi, 18 ans plus tard, le problème soulevé par le Professeur VACUEZ.

1 - Expérimentation sur le rat, après section médullaire

Avant d'étudier le travail crucial réalisé par P. GLEY, R. BENARD et R. GOOSENS, mentionnons le travail que ces auteurs réalisèrent en 1947 au sujet du pouvoir cicatrisant de l'extrait pancréatique désinsuliné, après section médullaire. Connaissant depuis longtemps l'effet trophique de cet extrait, le Docteur BENARD l'utilisait dans son service pour traiter des artérites oblitérantes ; se trouvant en présence d'ulcérations trophiques d'origine variée, considérées comme incurables, et en particulier d'escarres chez des sujets atteints de section médullaire, il eut l'idée de les soumettre au traitement par l'extrait de P. GLEY : les résultats dépassèrent ses espérances, surtout en ce qui concernait ces derniers malades. Or, nous savons que de telles ulcérations survenant sur des tissus privés d'innervation, ne présentent aucune tendance spontanée à la cicatrisation. Désirant vérifier cette action expérimentalement, il provoqua

.../

sur des rats anesthésiés à l'éther, une paraplégie par section médullaire au niveau de C 4 - C 5. Il pratique alors sur ces rats des plaies cutanées d'environ 4 cm² sur la région dorsale, dont il étudie la vitesse de cicatrisation par prises de calques bi-hebdomadaires, par rapport à la vitesse de cicatrisation de plaies identiques pratiquées chez le rat normal, à moëlle intacte ; il vérifie ainsi que la section médullaire ralentit de façon sensible la vitesse de cicatrisation des plaies expérimentales. Sur un groupe de rats paraplégiques traités par l'extrait pancréatique désinsuliné, il constate que la vitesse de cicatrisation non seulement rejoint celle de l'animal normal, mais qu'elle la dépasse quelquefois, "preuve nouvelle de l'influence trophique du pancréas" qui plus est : la revitalisation n'est pas due à la formation d'un tissu cicatriciel mais bien à la régénération des tissus sains.

2 - Etude de la cicatrisation chez le rat alloxanisé

(P. GLEY, R. BENARD et R. GOOSENS -Janvier 1949)

a - Technique

Expérimentant également sur le rat blanc qui est sensible à l'action de l'alloxane, les auteurs pratiquent sur ces animaux anesthésiés à l'éther, des plaies cutanées arrondies au niveau de la région dorsale ; plaies nettoyées chaque jour au solochrome pour éviter l'infection et dont on suit la vitesse de cicatrisation par prise de calques bi-hebdomadaires qui donnent la superficie lorsqu'on compare leur poids au poids d'une unité de surface de même matière. Les auteurs ont divisé leurs animaux en 4 groupes :

- un groupe de rats témoins, porteurs de plaies, mais non alloxanisés,
- un groupe de rats alloxanisés par injection intra-péritonéale de 150 à 200 mg. par kg. de poids corporel, selon la sensibilité individuelle de l'animal à ce produit. On vérifie ultérieurement l'action de l'alloxane sur le pancréas endocrine par la recherche de la glycosurie, une injection de rappel d'alloxane étant pratiquée aux rats présentant une glycosurie insuffisante,
- un groupe de rats alloxanisés et traités par l'extrait pancréatique désinsuliné de P. GLEY et KISTHINIOS à raison d'une injection sous-cutanée quotidienne de 1/2 cc. dans une région différente de celle de la plaie,

.../

- un groupe de rats alloxanisés traités par l'insuline cristallisée à raison d'1 unité journalière en injection sous-cutanée.

b - Résultats

Après établissement de tableaux et de courbes comparatifs, les résultats suivants sont consignés :

- la vitesse de cicatrisation chez les animaux alloxanisés est inférieure à la vitesse considérée comme normale des animaux témoins.
- Cette vitesse normale peut être rétablie malgré l'alloxane, par des injections d'extrait pancréatique désinsuliné qui laissent persister la glycosurie et le diabète.
- Si l'insuline cristallisée fait disparaître ou diminuer la glycosurie, elle n'a par contre, nullement le pouvoir d'accélérer le processus de cicatrisation.

Par ailleurs, connaissant l'action destructrice de l'alloxane sur d'autres organes, en particulier hypophyse, thyroïde et surrénales, GLEY, BENARD et GOOSENS ont montré que ce n'était pas la lésion de ces glandes qui retardait le processus régénératif.

Ayant ainsi apporté la preuve de l'action trophique d'un extrait pancréatique désinsuliné, les auteurs se posent la question de savoir quelles sont, dans la fraction endocrine, les cellules dont la destruction a entraîné le trouble (On sait que les îlots de Langerhans sont constitués de deux variétés (A. et B.) de cellules). S'ils ne peuvent y répondre, ils supposent en tout cas que le pancréas endocrine sécrète 2 hormones :

- l'une, l'insuline, uniquement hypoglycémiant,
- l'autre, d'action trophique,

ces deux hormones étant chacune sécrétée par une variété de cellules.

Remarques : L'extrait isolé par P. GLEY et KISTHINIOS en 1929 a depuis été purifié. P. GLEY l'a obtenu cristallisé. Il s'agit donc d'un corps chimiquement pur dont on n'a pas encore établi la formule, n'ayant conservé comme action que l'accélération des processus cicatriciels.

.../

3 - Action de la substance trophique du pancréas sur la croissance des tissus en culture.

Ce bref aperçu historique ne serait pas complet si nous n'y mentionnions l'étude de l'action de la substance trophique du pancréas sur la croissance des tissus en culture, effectuée dernièrement par R. COOSENS. L'auteur se proposait de voir dans quelle mesure cette substance pouvait remplacer dans les milieux de culture, le jus embryonnaire actif par l'apport des tréphones qu'il contient. Il utilise pour la culture de fibroblastes de coeur d'embryon de poulet, un support constitué d'un tapis de crin de nylon dont les mailles sont de dimensions connues ; le milieu de culture est composé soit de 1 cm³ de sérum de cheval filtré + 1 cm³ de solution saline de Earle + 1 cm³ de substance trophique dissoute dans du liquide de Ringer, soit pour le milieu témoin de 1 cm³ de sérum + 1 cm³ de Earle + 1 cm³ de jus embryonnaire Ringer. L'évolution de la culture en fonction du temps peut être suivie en cours d'expérience avec une certaine précision, par la prise de microphotos représentant les mailles de la toile.

Résultats :

Les cellules se développent en s'accrochant aux fils de nylon, puis débordent dans la lumière de la maille qu'elles finissent par combler. La substance trophique et le jus embryonnaire donnent des croissances tout à fait semblables ; l'auteur observe même avec la substance trophique des fragments de coeur battant encore 15 fois à la minute et entraînant dans leur contraction les cellules néoformées les plus éloignées, 4 semaines après la mise en culture. Il conclue en ces termes :

"la substance trophique du pancréas exerce vis à vis des tissus
" en culture, une action analogue sinon identique à celle des tré-
" phones du jus embryonnaire lorsque le sérum de cheval sert de milieu
" nutritif. L'identification chimique de la substance active du
" pancréas est donc susceptible d'éclairer la nature des tréphones
" embryonnaires".

Cependant, P. GLEY pense que l'action trophique du pancréas ne peut être attribuée aux tréphones, pour deux raisons découlant de leur nature :

- les tréphones ne peuvent agir que localement, en particulier dans la cicatrisation des plaies, alors que les extraits de pancréas sont actifs à distance, par voie générale ;

.../

- les tréphones sont des substances d'origine alimentaire dont la présence dans l'organisme est indépendant de la fonction interne du pancréas.

Si, de nos jours, nous ne connaissons pas encore la nature chimique exacte de la substance trophique du pancréas, il n'en demeure pas moins que son rôle dans la régénération cellulaire a amplement été vérifié ; c'est ce que nous nous sommes efforcés de montrer au cours de ce premier chapitre.

Dans une seconde partie de ce travail, nous allons présenter quelques observations de malades traités par la substance trophique du pancréas pour des retards de cicatrisation. A notre demande, le produit d'expérience a gracieusement été mis à notre disposition par les Laboratoires ROUSSEL, sous le nom de T.G.H.

Désireux d'enrichir l'arsenal thérapeutique du praticien d'un nouvel agent cicatrisant de grande activité, nous nous sommes efforcés de traiter surtout des plaies banales, courantes, ne présentant cependant aucune tendance spontanée à la guérison. L'occasion s'étant présentée, nous avons également traité des lésions plus importantes : au sein de résultats variés, les succès obtenus n'ont pu que nous confirmer dans l'idée de la grande efficacité du produit.

.../

CLINIQUE

Observation 1 : S. Ste Sergent 25 ans

Plaie atone et brûlure étendue du second degré.

Etude clinique : Il s'agit d'un malade adressé à l'Hôpital Militaire de Belfort pour une brûlure grave du pied droit. Les circonstances de cette brûlure sont particulièrement intéressantes : depuis 3 mois, ce malade était traité à son infirmerie pour une plaie atone et infectée de la plante du pied droit par des bains de pied chauds quotidiens. Or, le 12 Janvier 1955, sans ressentir aucune douleur, le malade constate l'apparition de grosses phlyctènes sur son pied, après un bain trop chaud.

A son entrée à l'Hôpital le 13 Janvier, l'examen montre :

- Localement : brûlures du second degré au niveau du pied droit sous forme de 3 grosses phlyctènes rompues au niveau du bord interne, du bord externe, du dos du pied,

plaie atone et suppurée de la plante du pied, à la base du cinquième orteil.

- Lors de l'examen : troubles importants de la sensibilité avec zones d'anesthésie aux membres inférieurs, expliquant les circonstances de l'accident, et qui, joints à d'autres signes évocateurs, font penser à la possibilité d'une maladie à bacilles de HANSEN.
- Après excision des phlyctènes, un traitement local par mercurochrome et poudre de sulfamides est entrepris et le malade adressé à l'Hôpital Militaire de Dijon, pour examens complémentaires.
- Le 20 Janvier, à son entrée dans le service, on constate au niveau du pied droit, des surfaces cruentées et purulentes :
 - 1 - de la face externe : une plaie s'étendant en hauteur de la pointe de la malléole à la plante et, dans le sens longitudinal du bord postérieur du pied à la base du 5^e orteil ;
 - 2 - de la face interne ; zone circulaire sous-malléolaire de la dimension d'une pièce de 5 francs ;
 - 3 - de la plante où la petite plaie initiale est inchangée.

Traitements primitifs et résultats

Après le traitement instauré à Belfort sans aucun résultat, on pratique, à partir du 20 Janvier :

.../

- détersion par lavages au sérum physiologique,
- tannage au mercurochrome,
- antibiothérapie locale avec tifomycine solution, puis soframycine solution.

Le 31 Janvier, c'est-à-dire 19 jours après la survenue de l'accident la plaie est propre, mais il n'existe nul bourgeonnement, les surfaces cruentées n'ont pas diminué de superficie : on instaure alors le traitement par le T.G.H.

Modalités du traitement par le T.G.H.

On préconise le 31 Janvier :

- 1 injection intra-musculaire par jour de 2 cc.
- des applications locales quotidiennes de 4 cc. à l'exclusion de toute autre thérapeutique locale.

On note les progrès de la cicatrisation par la prise de calques bi-hebdomadaires.

Résultats

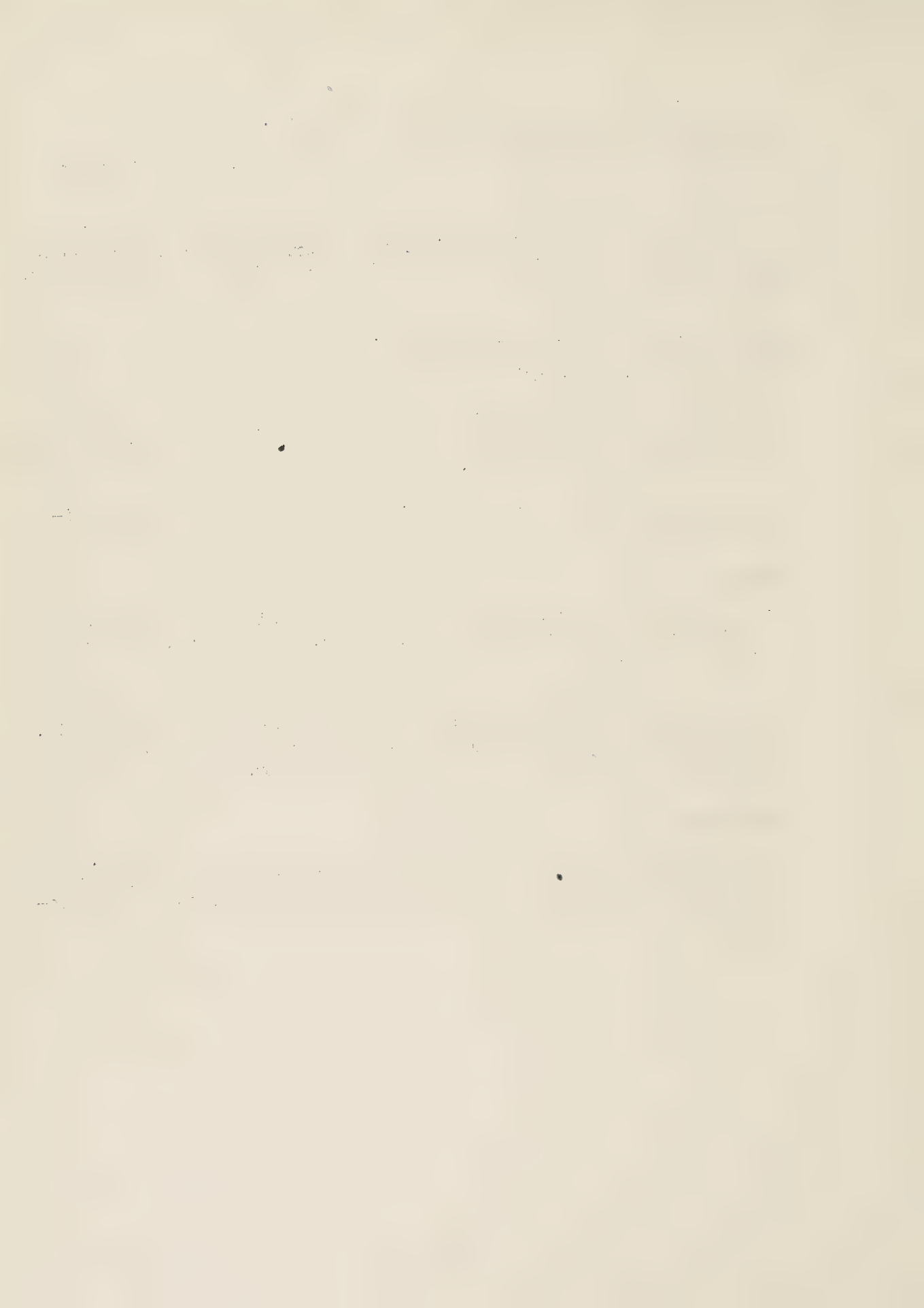
- Les progrès sont remarquables, les plaies diminuant de superficie après 3 jours de traitement par le T.G.H. ; des bourgeons charnus apparaissent.
- Le 12 Février, c'est-à-dire après 12 jours de traitement et ce, malgré une interruption de deux jours due à une carence de produit, la cicatrisation est terminée (tant des brûlures que de la plaie atone de la plante) et le traitement interrompu.

Conclusion

Guérison par un traitement d'une durée de 12 jours par le T.G.H. local et parentéral, de brûlures qu'un traitement antérieur de 19 jours n'avait pas améliorées chez un sujet présentant des troubles neurologiques.

-:-:-:-

.../



Observation 2 : M.... Roland - 39 ans

Mal perforant plantaire

Etude clinique : Ce malade, atteint en 1946 de fracture ouverte des deux os de la jambe gauche, ayant nécessité une hospitalisation de 10 mois, a présenté depuis des séquelles importantes que n'ont pu réduire les thérapeutiques successives.

Séquelles fonctionnelles :

- fatigabilité à la marche,
- blocages de l'articulation tibio-tarsienne,

Séquelles trophiques :

- pied gauche froid avec zones d'anesthésie,
- oedème et cyanose,
- rétraction tendineuse au niveau du cinquième orteil.

Evolution

Malgré le traitement médical vaso-dilatateur entrepris, on note la constitution en 1953 d'une fistule torpide au niveau du cinquième orteil : les chirurgiens décident l'amputation.

Les troubles circulatoires à cette époque ayant empiré, on pratique en Mai 1954 une sympathectomie péri-fémorale gauche qui améliore partiellement l'état du malade : le pied redevient chaud et sensible, mais oedème, cyanose et fatigabilité persistent.

Le 15 Janvier 1955, apparaît au niveau du point d'appui antéro-externe du pied gauche, une nouvelle ulcération.

Le 3 Février, le malade entre dans le service de dermatologie de l'hôpital militaire de Dijon, présentant alors une ulcération arrondie de 1 cm. de diamètre environ, à bords nets, à fond sanieux, étendue en profondeur, dont l'exploration au stylet montre l'extension au plan osseux. Par ailleurs, un examen régional et général, éliminant toute tare, fait rapporter l'apparition de ce mal perforant plantaire uniquement aux troubles trophiques séquelles de la fracture : volumineux oedèmes abolition du pouls pédieux.

.../

Traitement

Après désinfection de la plaie et abrasement aux ciseaux de la couche cornée entourant la partie superficielle de l'ulcération, on entreprend le traitement par le T.G.H. le 11 Février : quotidiennement une ampoule par voie intra-musculaire et une ampoule en application locale.

Progressivement, l'ulcération se réduit, le fond se comble ; le 4 Mars, les plans superficiels sont totalement cicatrisés, mais il semble persister un décollement des plans superficiels sur les plans profonds.

Le malade est alors transféré en chirurgie où, après interruption pendant quelques jours, le traitement par le T.G.H. selon les mêmes modalités est repris ; les chirurgiens renoncent alors à toute intervention, la guérison étant assurée le 18 Mars 1955, 5 semaines après le début du traitement.

Conclusion

Guérison, après 5 semaines de traitement, d'un mal perforant plantaire, malgré des troubles circulatoires et vaso-moteurs particulièrement importants.

Notons, à propos de cette observation, qu'après de bons résultats initiaux, l'état stationnaire de la plaie nous avait fait perdre tout espoir de guérison par le seul traitement eutrophique. Une interruption du traitement, puis sa reprise à titre purement expectatif, en attendant le jour de l'intervention, nous apportait la surprise d'effets inespérés entraînant la guérison.

-:-:-

Observation 3 - B... Hortense - 21 ans, cultivateur

Escarres multiples chez un paraplégique.

Données cliniques : Malade entrant dans le service contagieux de l'Hôpital Militaire de Dijon le 6 Juin 1954 pour un syndrome méningé typique. La découverte de B.K. dans le L.C.R. à l'examen direct, fait rapidement porter le diagnostic de méningite tuberculeuse. Malgré le traitement spécifique immédiatement entrepris, des phénomènes de blocage se manifestent très vite et, dès le 9 Juin, une paraplégie flasque apparaît. A partir de ce jour, malgré les précautions minutieuses d'usage, des escarres débutent pour s'étendre rapidement.

- Le 14 Juin, escarre sacrée débutant à la partie supérieure du pli inter fessier, puis gagnant en superficie et en profondeur, pour bientôt occuper une surface de deux paumes de main.
- Le 23 Juin, zones de dévitalisation apparues au niveau des deux mallécles externes et des apophyses épineuses des deux premières vertèbres sacrées.
- Le 3 Juillet, escarre à la base du gros orteil gauche.
- Le 12 Juillet, escarre trochantérienne gauche.

Traitements primitifs et résultats

Dès leur apparition, les lésions sont régulièrement désinfectées par badigeonnages quotidiens au mercurochrome et poudrage antibiotique. Si cette thérapeutique évite l'infection elle n'empêche pas l'extension des lésions ; divers produits cicatrisants sont alors mis en oeuvre : pommades vitaminées, poudre de levures, extraits d'amnios et de placenta. Une amélioration de l'état du malade se dessine, mais celle-ci est très lente, puisque le 24 Décembre, c'est-à-dire 5 mois après le début du traitement, le médecin traitant écrivait : "les escarres importantes au niveau des deux pieds et de la région sacrée sont actuellement en voie de cicatrisation".

Traitement par le T.G.H.

Nous décidons le 3 Janvier d'entreprendre un traitement par T.G.H.

Le malade présente alors :

- une escarre sacrée profonde, occupant encore une surface de une paume de main, à bords décollés, à fond propre ;

.../

- une escarre de la base du gros orteil gauche, ovalaire, à grand axe transversal de 5 cm environ sur 3 cm ; une épaisse croûte noirâtre occupant les 2/3 de cette plaie laisse à découvert une zone à fond sanieux.

Les escarres malléolaires, vertébrales et trochantérienne ont disparu.

Le traitement est entrepris à raison d'une injection intra-musculaire quotidienne de 2 cm³ de produit et applications locales journalières uniquement au niveau de l'escarre podale ; badigeonnages au mercurochrome.

L'amélioration est rapide : l'escarre sacrée bourgeonne et se comble ; la plaie de l'extrémité se nettoie et le 20 Janvier, pour favoriser l'action locale du T.G.H., on pratique l'ablation de l'épaisse croûte recouvrant en partie la plaie.

Le 16 Mars, le traitement est interrompu : après 10 semaines environ, on peut considérer la guérison obtenue.

Conclusion

Guérison après 10 semaines de traitement par le T.G.H. d'escarres étendues qu'un traitement de 5 mois par des substances eutrophiques différentes n'avait fait qu'améliorer.

Comme dans les observations précédentes, nous avons remarqué : une amélioration initiale rapide suivie de progrès plus lents amenant finalement la guérison complète des lésions.

-:-:-:-

.../

Observation 4 - CHA.....: Christian - 19 ans

Plaie atone

Etude clinique : Le 23 Décembre 1954, ce malade subit l'ablation au thermocautère d'une verrue volumineuse située à la face externe de l'articulation métacarpo-phalangienne du pouce gauche ; les soins d'antisepsie pré et post-opératoires ont été satisfaisants, l'ablation entraîne une perte circulaire du revêtement cutané de 1 cm. de diamètre environ.

Traitement antérieur et résultats :

Des applications quotidiennes de pommade vitaminée A et D ayant pour but d'accélérer la cicatrisation demeurèrent sans effet.

Après deux semaines de ce traitement, le malade consulte au dispensaire familial de l'Armée à Dijon : les dimensions de la plaie demeurent inchangées ; le fond est sanieux et la tendance à la cicatrisation, nulle.

Traitement par le T.G.H.

Après deux jours de soins anti-infectieux (lavages au Dakin, applications de mercurochrome), on applique localement tous les deux jours une ampoule de 2 cm³ de T.G.H.

Les résultats sont très rapides ; la plaie bourgeoine, se rétrécit.

4 applications locales de T.G.H. suffisent à amener la guérison.

- :-:-:-

.../

Observation 5 - Mlle MOR.... Janine - 22 ans

Plaie

Le 14 Janvier 1955, petite plaie par éclat au niveau de l'annulaire droit ; la perte du revêtement cutané, de forme losangique est peu étendue : 15 mm pour le grand axe et 4 pour le petit.

La blessée, qui se traite elle-même, pratique chaque jour au niveau de sa plaie :

- nettoyage à l'éther,
- badigeonnage au mercurochrome,
- poudrage sulfamidé.

Le 24 Janvier, Mlle M... est vue pour la première fois au service médical de la Place de Dijon : sa plaie est propre, mais les bords en sont décollés, la cicatrisation ne s'effectue pas.

On pratique alors une application locale de 2 cm³ de T.G.H. renouvelée à 48 heures d'intervalle : ces deux applications entraînent la guérison.

-:-:-

Observation 6 - Mr. CO... Antoine - 42 ans.

Vient nous consulter au service médical de la Place de Dijon le 4 Avril 1955, parce que depuis 8 jours il traite lui-même par applications locales d'alcool à 90° une plaie du dos de la main gauche et celle-ci "ne se décide pas à cicatriser".

A l'examen il s'agit d'une entaille prolongeant l'espace interdigital 3°-4° doigts sur une longueur de 3 cm. ; entaille profonde mais propre dont les lèvres décollées n'amorcent aucune coalescence.

Nous pratiquons une application locale quotidienne d'une ampoule de T.G.H. suivie d'un pansement compressif. Les progrès sont rapides mais nous ne pouvons constater nous-mêmes la guérison définitive car après 3 applications le blessé, se considérant certainement guéri, ne se représente plus à nous.

-:-:-:-

.../

Observation 7 - Mr. COUR..... Bernard - 44 ans - Adjudant.

Plaie atone.

Etude clinique : Ce malade est porteur de varices importantes des membres inférieurs. La formation d'un furoncle au 1/3 moyen de la face interne de la jambe et l'expulsion du bourbillon laissent ouvert un cratère qui peu à peu creuse et s'étend.

Le 15 Décembre, nous voyons le malade au Service Médical de la Place de Dijon : il présente une ulcération à contours polycycliques de la dimension d'une pièce de 2 francs environ. Les bords en sont décollés et le fond sanieux.

Traitement antérieur et résultats :

La prescription du repos ne peut être suivie. La désinfection par éther, solùchrome et sulfamides locaux n'empêche pas la plaie de s'étendre jusqu'à occuper la superficie d'une pièce de 5 francs. Il se produit ensuite une stabilisation, mais aucune tendance à la régression.

Traitement par le T.G.H.

A dater du 3 Janvier, après abrasion des parties superficielles sphacélées, traitement local quotidien par le T.G.H. Rapidement la plaie bourgeoine et se comble.

Dix applications sont nécessaires pour obtenir la guérison.

-:-:-:-

.../

Observation 8 - Mr. GOS ... Lucien - 26 ans

Plaie atone.

Clinique : Le malade entre le 30 Septembre 1954 dans le service de chirurgie à l'Hôpital Militaire de Dijon, pour dévitalisation survenue au niveau de la cicatrice d'une blessure de guerre récente. Cette plaie, située à la partie antéro-externe moyenne de la jambe droite est ovalaire, à grand axe vertical de 6 cm., à petit axe horizontal de 3 cm. Les troubles trophiques régionaux sont pratiquement inexistantes.

Durant 3 mois, des traitements cicatrisants divers sont essayés ; le succès est incomplet et le 20 Décembre, le malade part en permission avec une plaie atone persistante de la dimension d'une pièce de 1 franc : depuis 1 mois aucun progrès dans la cicatrisation n'avait été noté.

Lors de la réhospitalisation, le 5 Janvier 1955, on est en présence d'une plaie atone circulaire, à tendance légèrement extensive, de la dimension d'une pièce de 2 francs.

Traitement et résultats

Le 26 Janvier, on commence les applications locales quotidiennes de T.G.H. Les premières applications amènent une amélioration rapide de la plaie qui bourgeonne et diminue d'étendue. Cependant, la cicatrisation ne fait bientôt plus aucun progrès ; on persévère 15 jours encore, mais devant des résultats nuls, le traitement médical est interrompu à la date de 12 Mars et une greffe cutanée pratiquée.

Conclusion

Après amélioration initiale, échec du traitement par le T.G.H. entrepris pour une dévitalisation au niveau de la cicatrice d'une blessure de guerre par éclat.

Observation 9 - Mr. PIA Victor - 24 ans

Plaie atone

Clinique : Plaie des parties molles au niveau du creux poplité droit survenue le 7 Juillet 1954 par éclat de mine, il n'existe pas de complication vasculo-nerveuse et l'on pratique une greffe cutanée en pastilles.

Le 11 Décembre 1954, le blessé est vu pour la première fois à l'hôpital militaire de Dijon. Il présente une plaie atone de la partie interne du creux poplité droit de la dimension d'une paume de main.

Traitement et résultats

Dès l'entrée du blessé, nitrages de la plaie et applications de tulle gras : les résultats sont bons, la plaie diminue de moitié.

A partir de 2 Janvier, on utilise, pour hâter la cicatrisation, de l'hydrolysate de levure, thérapeutique que l'on arrête 10 jours plus tard devant la stabilisation de la plaie.

Le 12 Janvier, début du traitement par le T.G.H. à raison d'une application locale et d'une injection intra-musculaire quotidienne. Les progrès de la cicatrisation, suivis par la prise de calques bi-hebdomadaires, sont effectifs, mais trop lents au gré des chirurgiens qui cessent cette thérapeutique le 2 Février pour pratiquer une nouvelle greffe cutanée.

En résumé

Echec du traitement par le T.G.H. entrepris pour une dévitalisation survenue à la suite d'une plaie des parties molles sous-jacentes.

Soit :

- 7 succès dans des délais de 4 jours à 10 semaines selon la gravité des cas.
- 2 échecs.

Il nous faut également mentionner, pour l'intérêt pratique que ce fait comporte, la guérison spectaculaire de 2 cas de crevasses ou gerçures digitales.

Ces lésions, anatomiquement légères, mais très facheuses du point de vue fonctionnel ont été cicatrisées par une application unique durant 24 heures de T.G.H. local, alors que de nombreux onguents de la pharmacopée avaient échoué. Toutefois, la récurrence n'a pas manqué de se produire lors de l'exposition des mains à l'agent causal

-:-:-

TRAITEMENT DE PLAIES CHEZ DES DIABÉTIQUES

Nous écartant un peu de la pratique médicale courante, nous allons à présent faire état de l'étude que le Docteur MARSON a entreprise sur la cicatrisation des plaies chez le diabétique.

Nous savons que les artérites des membres inférieurs sont fréquentes au cours du diabète simple. Cliniquement, l'évolution est lente, souvent latente ; les manifestations fonctionnelles sont alors peu marquées et le trouble circulatoire n'est objectivé que par une diminution progressive de l'amplitude des oscillations et la présence de calcifications artérielles à la radiographie. Cependant, ces artérites exposent le diabétique à des accidents de gangrène particulièrement graves parce que s'infectant fréquemment.

L'étiologie de tels accidents gangréneux est parfois différente : il peut s'agir de gangrène infectieuse succédant à une lésion locale minime ou de gangrène névritique constituant le mal perforant plantaire diabétique, fréquemment compliqué d'ostéite.

Quoi qu'il en soit, l'apparition de tels accidents à l'occasion d'un facteur irritant local souvent minime, démontre la diminution de résistance des tissus diabétiques vis-à-vis de l'infection, et est de la plus haute gravité. Elle nécessite une thérapeutique d'urgence qui consiste avant tout à réduire au plus vite la glycosurie et l'hyperglycémie : la thérapeutique anti-infectieuse générale et locale sera concomittante. Cependant, chez des sujets en état de moindre résistance, au diabète souvent difficile à équilibrer, les résultats sont décevants : si l'infection est le plus souvent jugulée, la cicatrisation est très difficile à obtenir ; difficile à obtenir également, et pour les mêmes raisons, la cicatrisation de toute plaie, même non gangréneuse, chez le diabétique.

Le grand mérite du Docteur MARSON est d'avoir tenté d'accélérer une telle cicatrisation, en utilisant le T.G.H.

Voyons ses observations :

.../

Observation N° 1 - Mme Irma A..... 81 ans

- Atteinte de gangrène de la face externe du deuxième orteil et de la face interne du troisième orteil droits et présentant d'autre part des ulcérations avec suppuration, lymphangite et oedème de la face dorsale du pied droit.
- Le traitement par T.G.H. local durant 15 jours n'amène aucune amélioration et la malade subit finalement une amputation transméatarsienne.

Observation N° 2 - Mme Suzanne R... 61 ans

- Plaie gangréneuse du pied droit avec ostéite.
- Le traitement par T.G.H. local et parentéral (1 puis 4 ampoules en injections intra-musculaires) amène une amélioration très nette après 5 jours, la cicatrisation définitive étant obtenue en 2 mois 10 jours.

Observations N° 3 - Mme Pauline D... 85 ans

- Gangrène des premier et deuxième orteils droits avec ostéite.
- Le traitement mixte : pénicilline et T.G.H. parentéral (1 puis 4 ampoules) n'amène pas d'amélioration au bout de 2 mois.

Observation N° 4 - Mr. Armand G... 64 ans

- Artéritique ayant subi une amputation au 1/3 moyen de la jambe droite pour gangrène du pied avec ostéite.
- La mise au T.G.H. par voie générale est suivie d'une cicatrisation assez rapide (18 jours) de la plaie d'amputation.

.../

Observation N° 5 - Mr. Théophile D.... 71 ans

- Artéritique ayant subi l'amputation des quatrième et cinquième orteils droits gangrénés : désunion de la plaie d'amputation.
- Traité par T.G.H. parentéral : (1 ampoule) : cicatrisation rapide pendant les 8 premiers jours, puis état stationnaire. A la sortie du malade, 3 mois plus tard, la plaie n'est pas entièrement cicatrisée.

Observation N° 6 - Mr. Victor H... 70 ans

- Artéritique porteur d'une petite plaie de la face externe du deuxième orteil gauche.
- Cicatrisation complète en 20 jours par T.G.H. parentéral (1 ampoule)

Observation N° 7 - Mr. Jules C... 62 ans

- Artéritique aux 2°, 3°, 4° orteils gauches nécrosés avec ostéite sous-jacente et trainées lymphangitique sur la face dorsale du pied.
- T.G.H. parentéral (1 ampoule) pendant une semaine n'amène aucune modification. On augmente la dose (2 ampoules 1/2) et on lui associe le T.G.H. en infiltrations locales à raison de 1/2 ampoule quotidienne ainsi que pénicilline et novocaïne en intra-fémorales.
- Pas de cicatrisation mais limitation très nette de la zone sphacélée avec apparition d'un sillon et amélioration de la lymphangite, après 3 semaines.

Observation N° 8 - Mr. André G.... 62 ans

- Artéritique présentant une désunion d'une cicatrice d'amputation du cinquième orteil et de son méta à droite, laissant une plaie de 9 cm. sur 2 cm. à bords peu nets présentant des zones nécrotiques et laissant sourdre un pus verdâtre malgré un traitement par pénicilline et streptomycine générales.
- Traitement par T.G.H. mixte, parentéral (1 ampoule) et local : début de cicatrisation rapide avec élimination des zones nécrotiques. Au 25° jour, bourgeonnement du fond de la plaie qui est propre.

.../

Observation N° 9 - Mr. Albert M... 68 ans

- Diabète non équilibré.
- Plaie du bord externe du gros orteil gauche avec suppuration péri-unguéale, chez un artéritique ; plaie de la face interne du cinquième orteil gauche.
- T.G.H. parentéral (1 ampoule puis 2 ampoules 1/2) qui amène la cicatrisation en 1 semaine de la plaie du cinquième orteil

Observation N° 10 - Mr. Marcel D.... 47 ans

- Depuis 1 an évolution d'un mal perforant plantaire au niveau du gros orteil gauche.
- T.G.H. parentéral (1 ampoule) pendant 8 jours auquel on ajoute des infiltrations locales.
- Les progrès sont rapides et la cicatrisation complète en 18 jours.

Observation N° 11 - Mr. Daniel C... 64 ans

- Plaie de la désarticulation trans-méta-tarsienne du deuxième orteil droit, suppurante et sans tendance à la cicatrisation évoluant depuis 2 mois chez un artéritique.
- Traitement par Soframycine locale et T.G.H. parentéral (4 ampoules) : la suppuration diminue rapidement ; le comblement de la plaie est assez rapide puisque celle-ci a diminué de moitié en 10 jours.

Observation N° 12 - Mr. Maxime L... 59 ans

- Sujet atteint d'artérite, avec ostéite au niveau des orteils et de leurs méta à gauche, ayant subi une amputation du gros orteil et de son méta gauches. Il présente une désunion complète de sa cicatrice d'amputation avec des petites plaies à la **base** du deuxième orteil, à la face dorsale du quatrième méta : toutes suppurantes malgré les antibiotiques généraux. Par ailleurs oedème et cyanose.

.../

- On associe à la terramycine générale, le T.G.H. local et général : en 48 heures nettoyage important et apparition de nombreux bourgeons charnus.
- En 11 jours, les plaies, plus propres, ont diminué environ de moitié. Puis les progrès sont plus lents : on arrête le T.G.H. général et on associe la soframycine au T.G.H. local.
- Les deux petites plaies sont définitivement cicatrisées après 26 jours; la plaie principale, malgré des progrès incontestables, n'est pas entièrement cicatrisée lors de la sortie du malade au bout de 10 semaines.

Observation N° 13 - Mr. Claude B... 73 ans

- Artéritique présentant une gangrène étendue du pied droit.
- Pas d'action nette du T.G.H. par voie générale, mais action satisfaisante par voie locale : apparition rapide de bourgeons charnus avec début de cicatrisation. Progrès durables faisant renoncer à l'amputation.

Observation N° 14 - Mr. Lucien M... 78 ans

- Artéritique présentant une plaie du talon gauche traitée depuis 8 mois sans résultats.
- Le T.G.H. local se révèle également inefficace.

Observation N° 15 - Mme Germaine N.... 59 ans

- Artéritique présentant une plaie infectée du talon gauche.
- 1 mois de Soframycine locale tarit l'écoulement mais la cicatrisation n'est pas amorcée.
- On ajoute du T.G.H. local : en 1 mois la plaie a diminué de moitié.

.../

Observation N° 16 - Mr. Henri V.... 44 ans

- Présente une ulcération de la face externe du quatrième orteil gauche, donnant issue à du pus.
- Traitement par soframycine locale ; malgré des difficultés pour équilibrer le diabète les signes inflammatoires disparaissent en 10 jours. On remplace alors la soframycine par le T.G.H. local : la cicatrisation est complète en 14 jours.

Observation N° 17 - Mme Aimée M... 55 ans

- Escarre purulente du dos du pied gauche, avec ostéite, rebelle aux soins locaux et à l'antibiothérapie générale.
- Traitement local par soframycine (200 mg.) et T.G.H. : 3 jours après la plaie est nettoyée et des bourgeons charnus apparaissent. Après 10 jours de traitement le 1/3 de la plaie est comblé.

Observation N° 18 - Mme Joséphine B... 65 ans

- Désunion de la plaie d'amputation du cinquième orteil droit avec suppuration et sphacèle des lèvres.
- Le traitement local par soframycine (400 mg.) et T.G.H. (1 ampoule) tarit l'écoulement purulent en 4 jours. En 10 jours la plaie a diminué de moitié.

Observation N° 19 - Mr. André R... 61 ans

- Gangrène étendue de tout le bord externe du pied gauche présentant un énorme décollement et suppurant abondamment. Placé au niveau de la malléole interne.
- Traitement par pénicilline générale et soframycine locale (100 mg.) ; T.G.H. parentéral pendant 1 semaine seulement.
- Après 11 jours la suppuration est presque terminée. On ajoute alors du T.G.H. local et rapidement, apparition de nombreux bourgeons charnus ; après 14 jours on note une prolifération tissulaire sur la moitié de la plaie principale

.../

Observation N° 20 - Mr. Jules C... 63 ans.

- Désunion de la moitié externe d'une cicatrice d'amputation sous-astragaliennne du pied gauche, avec suppuration importante.
- Traitement par soframycine et T.G.H. locaux : le malade est très amélioré, le tiers de la plaie étant cicatrisé en 16 jours.

Observation N° 21 - Mr. René T... 52 ans

- Ablation du gros orteil et de son méta à droite laissant une plaie suppurante avec ostéite.
- Traitement par soframycine et T.G.H. local : après 5 semaines la plaie est propre et comblée.

-:-:-

Sur ces 21 malades traités, on a donc obtenu :

- 6 cicatrisations complètes dans des délais allant de 7 jours à 70 jours.
- 12 améliorations notables.
- 3 échecs.

Ces résultats montrent donc un gros progrès sur les thérapeutiques antérieures. A ce propos, le Docteur MARSON note : "Le bourgeonnement des plaies est extrêmement important et débute 24 à 48 heures après l'instauration du traitement. Il est particulièrement marqué dans le fond de la plaie. Celle-ci se comble plus rapidement qu'elle ne se rétrécit. Le T.G.H. est sans aucun doute un produit actif mais moins actif par voie générale aux faibles dosages que par applications locales.

C'est actuellement chez le diabétique, le seul produit entraînant une cicatrisation accélérée des plaies. Dans de nombreux cas, son action peut être qualifiée de spectaculaire".

.../

T.G.H. ET PATHOLOGIE OCULAIRE

Les résultats satisfaisants enregistrés précédemment lors du traitement de plaies atones de toutes natures, ont incité le Docteur GAUDIN à explorer l'activité du T.G.H. dans le cadre de la pathologie oculaire.

Ayant à traiter 4 ulcères de cornée et 4 érosions traumatiques importantes, il pratique conjointement au traitement habituel (antibiotiques locaux, atropine, pansements occlusifs) des injections sous-conjonctivales de 1/2 cc. de troformone.

1) Mr. B... 45 ans

Est traité pour des ulcérations depuis 4 semaines par la thérapeutique habituelle. Les résultats sont décevants : on ne note aucune modification appréciable de la dimension des ulcérations. On instaure le traitement par le T.G.H. à raison d'une injection sous-conjonctivale tous les 2 jours.

Comblement et hyperhémie après la deuxième injection ; guérison complète après la quatrième injection.

2) Mr. R...

Ulcère cornéen d'évolution trainante, ayant récidivé à deux reprises en l'espace de 3 mois malgré la thérapeutique habituelle.

Quatre injections sous-conjonctivales pratiquées en l'espace de 15 jours (injections bi-hebdomadaires) amènent une guérison pratiquement complète avec cependant persistance d'une taie cornéenne et très légère hyperhémie. Deux injections supplémentaires sont faites en raison du caractère récidivant de l'affection pour prévenir une rechute éventuelle. On ne note aucune rechute 2 mois 1/2 plus tard.

.../

3) Mr. B...

Atteint d'ulcère de cornée est traité d'emblée par le T.G.H.
La guérison est obtenue en 1 semaine après 3 injections sous-
conjonctivales.

4) Mme S...

Présente un ulcère de cornée de petites dimensions guéri par
2 injections de T.G.H. pratiquées en 1 semaine. Dans ce cas,
considérant l'absence de signes de gravité on peut penser que le
traitement classique eût pu donner des résultats semblables dans
un délai identique.

5) Mme F... 48 ans

Consulte pour une érosion cornéenne intéressant plus du quart
de la cornée, consécutive à un traumatisme par brosse à cheveux.

Deux injections de T.G.H. à 2 jours d'intervalle amènent la
guérison.

6) Mr. M... 25 ans

Présente une érosion cornéenne de 4 mm sur 2

Une injection unique de T.G.H. amène la cicatrisation complète
en 48 heures avec amélioration sensible des signes fonctionnels.

7) Mr. P... 38 ans

Vient consulter pour une érosion linéaire assez profonde intéressant
1/2 diamètre cornéen.

On pratique immédiatement une injection de T.G.H. renouvelée à 48
heures d'intervalle et amenant la guérison.

8) Mme X ... 30 ans

Présente une érosion de 5 mm. sur 2 pour laquelle on fait immédia-
tement une injection de T.G.H. La guérison est totale le lendemain.

A l'exception d'un cas d'ulcération cornéenne minima, le traitement institué paraît avoir considérablement diminué le temps de cicatrisation obtenu par la thérapeutique habituelle.

Poursuivant son étude, le Docteur GAUDIN cite le cas de 14 malades âgés de plus de 50 ans, traités pour des choroidites d'origine variée (inflammatoires, myopiques) et traînants depuis des années.

Il associe, en injections sous-conjonctivales, 1/2 cc. de T.G.H. au traitement habituel (1/2 cc. d'extrait placentaire) et se base sur l'amélioration de l'acuité visuelle pour mesurer les progrès.

Dans ces conditions il semble que l'amélioration de départ est beaucoup plus importante qu'avec le placenta utilisé seul.

Le T.G.H. en pratique oculaire a tout récemment (13 Mai 1955) fait l'objet d'une communication aux "Entretiens annuels d'ophtalmologie" de la part du Docteur DUBOIS-POULSEN qui étudiait l'action de ce produit dans son service des "Quinze-Vingts".

L'étude clinique a été précédée d'une importante expérimentation animale : à ce propos, le Docteur DUBOIS-POULSEN fait remarquer que l'expérimentation au niveau de la cornée est intéressante pour différentes raisons :

- a/ La réparation de la cornée est normalement plus rapide que la réparation du revêtement cutané.
- b/ La pratique des greffes cornéennes a amené la mise au point d'un matériel très précis permettant de pratiquer des trépanations de 5mm très exacts de diamètre, et de profondeur voulue.
- c/ Il est possible d'injecter dans la plaie une substance colorante (fluorescéine) qui permet la prise de photographies objectivant les progrès de la cicatrisation.

Pour l'expérimentation, pratiquée sur le lapin; diverses précautions sont à prendre.

- a/ Il faut veiller à la surinfection des plaies en instillant des antibiotiques.

.../

- b/ Au cours des premières expériences, les plaies cornéennes étant bilatérales, l'oeil droit était traité par T.G.H. et l'oeil gauche servait de témoin. Mais rapidement l'auteur s'est aperçu que la troformone diffusait dans l'organisme et que l'oeil témoin bénéficiait de la thérapeutique. Il faut donc utiliser comme témoins des animaux ne recevant de T.G.H. par aucune voie.
- c/ La notion de dose optimale est très importante : il semble que des doses trop importantes stoppent le processus cicatriciel.

Dans ces conditions les résultats furent extrêmement encourageants :

- la rapidité de cicatrisation fut notablement accrue
- l'examen histologique montra qu'il s'agissait d'une véritable régénération de tissu cornéen et non de la formation d'un tissu cicatriciel.

Rien ne s'opposait plus à l'expérimentation clinique. Différentes voies d'introduction peuvent être utilisées.

- l'instillation locale est active mais les préparations de T.G.H. utilisées, non prévues à cet effet, provoquaient de petits troubles fonctionnels,
- les injections sous-conjonctivales de 1/2 cc. tous les deux jours,
- les injections sous-cutanées ou intra-musculaires semblent moins actives.

24 malades furent ainsi traités pour des affections diverses.

Entre autres :

- : 7 kératites herpétiques
- : 3 kératites zostériennes
- : 5 ulcérations de nature indéterminée
- : 2 brûlures chimiques
- : 1 retard de cicatrisation après opération de la cataracte.

Résultats : 65 % bons : délais très raccourcis.
 30 % douteux : car le T.G.H. n'a pas été utilisé seul.
 5 % échecs

L'auteur nous conte l'histoire d'une de ses malades qui, traitée depuis 4 mois par différents ophtalmologistes pour une kératite rebelle fut guérie par 3 injections sous-conjonctivales de T.G.H.

.../

DISCUSSION

1 - Voies d'introduction du produit.

L'expérience a montré que l'injection péri-focale, quoique active, est trop souvent douloureuse pour être retenue. L'application locale, outre qu'elle constitue un procédé thérapeutique des plus pratiques, a donné des résultats supérieurs à la voie parentérale.

A ce propos, qu'il nous soit permis de reprendre ici les statistiques du Docteur Pierre MARSON. Notons que ce dernier a entrepris son expérimentation clinique dès 1950 ; qu'à cette époque les modalités thérapeutiques n'étant pas codifiées, l'administration du T.G.H. était surtout parentérale à l'exemple du procédé de P. GLEY en expérimentation animale ; que la notion de dose optimale n'était pas respectée puisqu'il injectait quotidiennement de 30 à 120 unités (1 à 4 ampoules). Dans ces conditions on peut penser que des modalités thérapeutiques différentes eussent pu améliorer des résultats déjà très satisfaisants : hypothèse vérifiée par les résultats ultérieurs du Docteur MARSON, utilisant la voie locale seule.

2 - Thérapeutiques associées

Il est évident que les processus locaux d'infection au niveau des plaies diminuent considérablement l'efficacité du produit ; dans cette conjoncture un certain nombre de malades a reçu conjointement antibiotiques et trophormone locaux. Cette pratique peut naturellement prêter à confusion au sujet de l'interprétation des résultats, et la part de succès revenant à chacun des produits difficilement mesurable. Notons simplement :

a/ Dans un grand nombre de nos observations, une thérapeutique antiseptique et antibiotique isolée, tarissait la suppuration, rendait la plaie propre mais ne modifiait en rien la vitesse de cicatrisation. Sur une plaie ainsi préparée, l'application ultérieure de T.G.H. accélérail souvent de façon spectaculaire la cicatrisation, amenant la guérison en des délais extrêmement courts.

.../

- b/ Dans un certain nombre de nos observations, le complément local de T.G.H. à une thérapeutique antibiotique pré-existante a coïncidé avec une amélioration jusque là sans précédent, de l'état de la plaie.

3 - Durée d'application

Chez la grande majorité des malades traités nous avons noté des progrès initiaux très rapides, puis un ralentissement voire une stabilisation des processus cicatriciels.

Ce fait explique la rapidité avec laquelle fut obtenue la guérison de la plupart des plaies de dimensions réduites.

Au sujet des plaies atones étendues chez des sujets atteints de gros troubles trophiques, notre persévérance dans l'application du produit a souvent été récompensée : après une durée parfois assez longue où l'état local demeurerait stationnaire nous avons assisté à la reprise secondaire du processus cicatriciel, amenant la guérison complète. Ormis donc dans les cas de force majeure (gangrène di diabétique rapidement extensive par exemple) nous pensons que le T.G.H. peut permettre de différer une intervention mutilante puisqu'il a permis des restitutions à longue échéance.

Du même point de vue, nous avons considéré comme échecs, certains résultats (observations 8 et 9) qui étaient certainement dûs à une durée trop courte d'application du produit.

4 - Age des sujets traités

L'expérimentation animale avait montré que la thérapeutique par le T.G.H. faisait coïncider la courbe de cicatrisation des animaux âgés avec celle des rats jeunes et P. GLEY pensait que cette hormone de cicatrisation rétablit la vitesse de cicatrisation chez le sujet âgé mais qu'elle n'a aucune action chez le sujet jeune.

Il est certain que le sujet âgé cicatrise ses plaies dans un délai beaucoup plus long que le sujet jeune et que, sans le T.G.H. les résultats spectaculaires obtenus chez certains vieillards n'auraient pas été constatés. Cependant, ayant eu à traiter des sujets dont l'âge oscillait de 19 à 44 ans, les résultats d'ensemble furent, malgré tout, remarquables.

.../

5 - Résultats

Les statistiques montrent que les résultats d'ensemble furent excellents. Nous n'avons traité que des plaies atones, sans tendance spontanée à la guérison ou présentant un retard de cicatrisation très important ; c'est quelquefois à la suite de l'échec d'une autre thérapeutique cicatrisante que nous avons utilisé le T.G.H. Dans ces conditions, nous avons constaté que la troformone dans la grande majorité des cas, raccourcissait de façon importante les délais de cicatrisation (dans quelques observations ceux-ci furent d'ailleurs ramenés en deça des délais normaux) ; que souvent elle donnait des résultats là où les autres produits avaient échoué.

Quant aux résultats obtenus chez les diabétiques ainsi qu'en pratique ophtalmologique, nul produit avant le T.G.H. n'avait donné de telles améliorations.

Au total, sur 78 malades traités on pu conclure de façon objective 64 fois. Malgré certaines circonstances défavorables, les échecs complets sont de l'ordre de 10 % ; par contre on a noté 60 % de guérisons et 30 % d'améliorations.

.../

C O N C L U S I O N S

Au terme de cette étude sur l'action cicatrisante d'un extrait pancréatique original, la troformone ou T.G.H. du Professeur P. GLEY, nos 78 observations cliniques nous autorisent quelques conclusions :

- 1°/ Les indications du produit sont très étendues. Toutes les plaies atones présentant un retard de cicatrisation, les escarres, les ulcères variqueux, les maux perforants plantaires, les brûlures, les gerçures, les ulcérations cornéennes de toute nature, peuvent bénéficier de son emploi.
- 2°/ Les modalités thérapeutiques sont très simples, les applications locales étant très efficaces.
- 3°/ La tolérance du produit est toujours parfaite.
- 4°/ Les résultats, très satisfaisants, le sont d'autant mieux que l'on s'adresse à une plaie propre ; d'où l'intérêt d'une association locale d'antibiotique.

Sans prétendre à des effets miraculeux, la thérapeutique par le T.G.H. apporte donc une contribution très intéressante au traitement souvent décevant des retards de cicatrisations de tous ordres. A ce point de vue, il s'agit d'un agent cicatrisant qui mérite d'être retenu pour les résultats, supérieurs à ceux des autres agents cicatrisants, qu'il nous a donnés.

-:-:-:-

VU :

Le Doyen

Monsieur le Professeur BINET

VU :

Le Président de Thèse

Monsieur le Professeur BINET

VU et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Monsieur SARRAILH

B I B L I O G R A P H I E

ACHINA -

"Stimulines biogènes et vitesse de cicatrisation des plaies"
(Riv. istologica sicroterapeutica Italiana n°2 1932).

BARCLAY, T.H.C., CUTHBERSON, D.P. et ISAACS A.-:

"The influence of metabolic stimulants on wound healing: the influence of thyroid ant 2-4 dinitrophenol" .
(Quart. J. exp. Physiol, 32, 309-15 1944)

BARRAL et CADE -

"Insuline et plaies expérimentales"
(C.R. Soc. Biol. Paris 103, 249 : 1930).

BARRIEU -

"A propos du traitement de l'angine de poitrine"
(L'Hôpital Avril 1930).

BECART et GAHLINGER -

"Un nouveau traitement de l'ulcère gastro-duodénal"
(Bulletin et mémoires de la Soc. de Méd. de Paris n°6 : 1930)

CARIDROIT (F.) -

"Action favorisante limitée de l'extrait pancréatique désinsuliné sur la réponse de la crête du chapon à l'hormone mâle".
(CR Soc. Biol. 1949)

CARMONA Y CALLEJA (Luis) -

"Therapeutica de urgencia en las afecciones del aparato circulatorio"
(Medicina latina n°5 : 1930)

CHAMPY -

"Etude microscopique des effets vasculaires de l'adrénaline et des extraits de pancréas".
(CR SB Tome CIV P.961)

"Action de l'extrait thyroïdien sur la multiplication cellulaire"
(Arch. Morphol. gén. 4, 1-58 : 1922).

.../



CHARAMIS et KISTHINIOS -

"Obstruction complète de l'artère centrale de la rétine traitée par l'angioxyl"
(Soc. d'Ophth. de Paris : 20 Juillet 1929).

"L'hypertension artérielle, aperçu physiopathogénique, traitements récents".
(Annales de Méd. Physique et de physio-biologie XXII ème année fasc.9 : 1930).

DESCLEAUX, SOULAIRAC et BROCHERIOU -

"Modifications insulaires pancréatiques au début du diabète alloxanique du rat".
(CR SB Paris 142, 944-945 : 1948).

DIMITRACOFF -

"Artérite oblitérante et extrait pancréatique désinsuliné"
(La vie médicale 10 Oct. 1930).

"Traitement des ulc. gastro-duodénaux par un nouvel extrait pancréatique"
(La vie médicale 10 Février 1930)

"Un nouvel extrait pancréatique désinsuliné. Ses indications"
(Annales de l'Union des Médecins Bulgares Juillet 1930).

"Les ulc. gastro-duodénaux et la nouvelle hormone pancréatique"
(Clinica Bulgara n°2).

"Contribution au traitement de l'angine de poitrine par le nouvel extrait pancréatique désinsuliné"
(Le Progrès Médical n°43: 1930).

DONZELOT -

"Le traitement des hypertensions artérielles"
(Le Monde Médical n° 747 : 1929).

FLEISCHMANN et BRECKLER -

"Mitotic and wound healing activities of the corneal epithelium in thiouracil trested and thyroïdectomized rats"
(Endocrinology 41 266-268 : 1947).

.../

FINOT -

"Les grandes questions à l'ordre du jour: deux traitements récents de l'angine de poitrine"
(Revue Thérap. des alcaloïdes n° 86 Déc. 1929).

GATE et VACHON -

"La thérapéutique tissulaire des plaies atones"
(Bull Acad. Méd. 15 Novembre 1949).

GIROUX et KISTHINIOS -

"Les extraits pancréatiques désinsulinés en thérapeutique"
(Paris - Masson 1931).

GLEY et KISTHINIOS -

"Action de l'insuline sur la pression artérielle"
(Bull. Acad. Médic. 1250-1259 : 1928).

"Sur l'existence dans les extraits pancréatiques d'une substance hypotensive distincte de l'insuline"
(CR SB Paris 971 : 1929).

"L'étalonnage physiologique des substances hypotensives"
(CR SB Tome C-P.396)

HARVIER -

"La thérapeutique en 1929; propriétés hypotensives des extraits pancréatiques"
(Paris Médical P.485).

HAZARD -

"Les récentes acquisitions en thérapeutique : la substance hypotensive du pancréas dans le traitement de l'angine de poitrine"
(Journal de Méd. et de Chir. pratiques 10 Décembre -Tome C).

HOFFMANN et DINGWALL -

"an experimental and chimical study on the use of adult animal tissu extract in the acceleration of wound healing"
(Surg. gynéc. Obst 103-108 : 1944).

.../

JUIN -

"Contribution à l'étude de l'action trophique du pancréas"
(Thèse Paris 1954).

GLEY, BENARD, GOOSENS -

"Action trophique des extraits pancréatiques sur la cicatrisation
chez le rat à moelle sectionnée"
(CR SB 1949, 143, 350).

"Sur une action trophique du pancréas"
(J. Physiologie 1949 - 41, 421, 434).

GOOSENS -

"Action de la substance trophique du pancréas sur la croissance des
tissus en culture"
(CR SB 1953 - P.999).

KISTHINIOS -

"Action de l'insuline sur le système para-sympathique"
(Thèse de doctorat Athènes 1925).

"Action des extraits pancréatiques sur l'hypertension artérielle"
(Bull. Acad. Médic. 1928).

KISTHINIOS et GOMEZ -

"Traitement actuel de l'angine de poitrine"
(Progrès Médical n°42 - 1930)

KERVAREC et ENACHESCO -

"L'action des extraits pancréatiques privés d'insuline dans le
traitement de l'hypertension artérielle"
(Le Progrès Médical n° 5 : 1930).

LANDSBERG -

"Sur les propriétés trophiques des extraits pancréatiques"
(WARZAWASKIE Czasopiscuo Lekarskie n° 12 : 1930)

.../

LANGERON -

"Sur l'action d'une insuline purifiée dans les hypertensions artérielles"
(Journal des Sciences Médicales de Lille n°50 : 1929).

LAUBER -

"Experimentelle Untersuchungen über die Beziehungen der innersekretorischen drüsen zur wundheilung".
(Brun's Beiträge 157, 244-265 : 1933).

LIAN et BARRIEU -

"Angine de poitrine, traitement par un extrait pancréatique désinsuliné"
(Année médicale pratique : 1930).

MATHET -

"De l'action des extraits pancréatiques dans le traitement de l'angor"
(Thèse Paris 1930)

MUELLER et GRAHAM -

"Influence of hypophysectomy on epithelization of wounds and on fibroplasia"
(Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. 50, 139-140 : 1942).

PARHON et SAVINI -

"Cicatrisation des plaies chez le cobaye éthyroïdé"
(Bull Soc. neuro-Jassy 1919).

PORTOCALIS et FLORAS -

"Observations cliniques sur l'action thérapeutique de l'extrait pancréatique désinsuliné"
(Asclepios Juillet 1930).

PRODANOF -

"L'angioxyl dans le traitement de l'hypertension artérielle"
(Clinica Dulgara n° 8 : 1930).

QUISERNE -

"La médication pancréatique endocrinienne dans les troubles veineux chroniques et leurs complications"
(Paris Médical 17 Août 1929).

SOULAIRAC et DESCLAUX -

"Les modifications endocriniennes au cours du diabète alloxanique du rat"
(Ann. Endocr. 1948).

TOMESCU et BUSCANI -

"Recherches expérimentales sur les extraits pancréatiques désinsulinés"
(Romania Medicala 1930).

THEODORESCO et VISNEANU -

"Résultats obtenus avec l'extrait pancréatique désinsuliné dans le traitement de l'angine de poitrine et de l'hypertension artérielle"
(Bulletins et Mémoires de la Soc. des Hôp. de Bucarest Mai 1930).

VAQUEZ, GLEY, KISTHINIOS -

"Sur l'atténuation de la toxicité de l'adrénaline par la substance hypotensive du pancréas"
(CR SB Paris 100, 1088 : 1929).

VAQUEZ, GIROUX, KISTHINIOS

"De l'action de certains extraits pancréatiques dans le traitement de l'angine de poitrine"
(Presse Médicale n° 79 2 Octobre 1929).

VAQUEZ et YACOEL -

"Artérites oblitérantes des extrémités et insuline"
(La Presse Médicale P.625 : 1927).

WERNER -

"Further observations on the clinical value of a growth promoting substance in wound treatment"
(Bret J. Surg. 32, 518 : 1944).

WHITE -

"Cultivation of animal tissues in vitro in nutrients of precisely known constitution"
(Crowth IO : 1946).

WOLF -

"Pancreasextrakt zur behandlung des angina pectoris"
(Med. Klin n° 46 : 1929).

YACOEL et BOYER -

"Les artérites oblitérantes"
(Bull. de l'Académie de Médecine 29 Mars 1927).

-:-:-:-:-:-:-

